Ueber einen Fall

von

Ulcus rodens.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

hohen medicinischen Facultät

der

königl. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

vorgelegt von

Eugen Cahen

aus Saarlouis.

Würzburg.

Paul Scheiner's Buchdruckerei.

1887.

Referent: Herr Hofrath Professor Dr. Rindfleisch.

SEINER

LIEBEN MUTTER

IN DANKBARKEIT

GEWIDMET.

Engverknüpft mit der Geschichte der pathologischen Anatomie ist die Geschichte des Carcinoms, und es charakterisirt die jeweilige Anschauung über das Wesen und die Entstehung desselben geradezu den Entwicklungsstand, den jener Zweig der medizinischen Wissenschaft, ja die biologische Forschung insgemein zur Zeit erreicht hatte. So sehen wir denn auch, wie mit der Einführung des Mikroskopes, das einen völligen Umschwung fast in der gesammten Naturwissenschaft herbeizuführen bestimmt war, das Carcinom, das man früher für ein von dem befallenen Organismus völlig verschiedenes, gewissermassen parasitäres Individuum gehalten hatte, allmählich seiner Fremdartigkeit entkleidet und in Analogie mit normalen Gewebsbestandteilen gesetzt wurde. Noch in demselben Jahre, da *Schwann* die von *Schleiden* begründete Zellenlehre auf den tierischen Bau ausgedehnt hatte, erschien *Joh. Müller*'s Werk über den feineren Bau der krankhaften Geschwülste, worin er die Identität der embryonalen und pathologischen Neubildung nachwies. War schon bisher die Blastemtheorie, d. h. die Annahme, dass die lebenden Elemente aus vorher nicht geformten Teilen, also aus Bildungsflüssigkeiten oder Bildungsstoffen (plastischer Materie, Blastem) hervorgehen sollen, des öfteren stark in's Wanken gekommen, so hat doch *Virchow* das unstreitige Verdienst, durch Aufstellung seines berühmten Satzes: *Omnis cellula e*

cellula die Generatio aequivoca vielleicht für immer aus dem Bereiche wissenschaftlicher Möglichkeit verbannt zu haben. Die Umwälzung, welche dadurch in der Pathologie hervorgerufen wurde, spricht sich wohl am deutlichsten aus in dem fortan allgemein werdenden Bestreben, den Ursprung sämmtlicher Geschwülste im Gewebe des normalen Organismus zu verlegen.

Speciell der Krebs oder präciser gesagt, das Carcinom, welches wegen seiner Häufigkeit und Gefährlichkeit stets ein beliebtes Untersuchungsobject gewesen ist, hatte sich zahlreicher Hypothesen über seinen Ausgangspunkt und seine Entstehungsursache zu erfreuen. In den verschiedensten Geweben und Gewebselementen, wie den Lymphzellen, fixen Bindegewebskörperchen, Muskelfasern, dem Gefässendothel und schliesslich dem Epithel wollte man die Keimstätte der genannten Neubildung gefunden haben.

Ohne mich auf die Kritik aller dieser Forschungsresultate einlassen zu können, will ich nun versuchen, an der Hand eines durch die Güte meines hochverehrten Lehrers, des Herrn Hofrat Prof. Dr. Rindfleisch, mir überlassenen Carcinoms — denn als ein solches glaube ich das von mir untersuchte ulcus rodens ansprechen zu dürfen — die Frage nach seiner Histiogenese und Aetiologie zu beantworten. Gleichzeitig sei mir gestattet, für die Anregung und Belehrung, die mir Herr Hofrat Rindfleisch stets in zuvorkommendster Weise zu teil werden liess, sowie seinen Assistenten, den Herren Dr. Fütterer und Dr. Du Mesnil für ihre bereitwillige Unterstützung meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Die aus der Stirn exstirpierte Geschwulst mass in ihrem geschwürig zerfallenen Bezirke 10 und 8 cm im

Durchmesser. Der Geschwürsgrund war höckerig, der Rand unregelmässig und gewulstet. Da das Präparat lange in Spiritus gelegen hatte, so war seine ehemalige Farbe und Konsistenz nicht mehr festzustellen.

Die mikroskopische Untersuchung ergiebt in den am weitesten vom Geschwürsrand entfernten Partien kaum eine Veränderung, nur hin und wieder begegnet man einer geringen kleinzelligen Infiltration und einer etwas vermehrten Vaskularisation. Centralwärts fortschreitend bemerkt man dann, wie die interpapillären Zapfen des Rete Malpighii an Länge und Breite zunehmen. Indem nun das Stratum corneum die Einsenkung der Schleimschicht mitmacht, diese gleichsam schlauchförmig einstülpt und darauf die auf den Spitzen der Cutispapillen lagernden Epithelmassen sich entgegenwachsen (erkennbar an der Konvergenz der durch die Hämatoxylin- und Carminfärbung stark hervortretenden sogen. Körnerschicht), gewinnt es den Anschein, als ob die als Kankroidkörper *Lebert*'s (globes épidermiques, Epithelperlen, Hornkörper) bekannten, zwiebelschalenartig zusammengeballten Zellenmassen durch Einstülpung und z. T. nachfolgende Abschnürung von Epidermisgewebe zu stande gekommen seien. Diese auch von *Waldeyer*[1]) angenommene Entwicklungsweise würde einem starken Drucke, welchen man vielfach für die Entstehung der konzentrischen Schichtungskugeln verantwortlich gemacht hat, höchstens eine mitwirkende Rolle zuerteilen. Die Grenze zwischen Epithel und Bindegewebe bleibt dabei, wenigstens an hinreichend dünnen Schnitten, stets eine scharfe, indem die tiefste Epithellage mit ihren dichtgedrängten, zur Coriumoberfläche senkrecht gestellten cylindrischen Zellen sich von

[1]) Virchow's Archiv Bd. 55 p. 101 u. f.

den mit jener mehr parallel verlaufenden Bindegewebsfibrillen und den weit kleineren und spärlicheren Bindegewebszellen sehr deutlich abhebt. Eine homogene, Bindegewebe und Epithel trennende Schicht, welche etwa einer Basalmembran von Drüsen entspräche und wie sie aus solchen hervorgegangenen Neubildungen wenigstens anfänglich zukommt, war nirgends aufzufinden.

Hand in Hand mit dem Vorwuchern des Epithels geht eine kleinzellige Infiltration des bindegewebigen Stromas, und es ist diese teilweise eine so dichte, dass die faserige Struktur des letzteren durch eine Art von Schmelzung aufgehoben erscheint. Welche Zellenvermehrung nun die primäre ist, die epitheliale oder die in der Cutis, kann ich ebensowenig entscheiden als *Waldeyer*, dagegen will es mich bedünken, wie nachher noch ausführlicher auseinander gesetzt werden soll, dass beides vielleicht gleichzeitig, wenigstens durch dieselbe reizende Ursache hervorgebracht worden ist.

In der Nähe des Geschwürsrandes findet sich oberflächlich meist ein stark verdickter Epithelzapfen, dessen zellige Elemente intensiv gefärbt, also besonders keimkräftig sind und zahlreiche Kernteilungen aufweisen. Es erinnert dieser das Geschwür umgebende Epithelwall ganz an den Ueberhäutungsvorgang granulierender Flächen[1]) und sind ja auch die Fälle verbürgt, in welchen sich unter gleichzeitiger narbiger Retraction des Granulationsgewebes jedenfalls von dieser Matrix aus wieder eine vollständige epitheliale Decke herstellte und damit eine Heilung eintrat.

Im weiteren Vordringen ist das Epithel, in der

[1]) *Rindfleisch*, Lehrbuch der patholog. Gewebslehre, 1878, Fig. 35.

Richtung des geringsten Widerstandes sich ausbreitend, vorzugsweise den Lymphspalten und den aus ihnen hervorgehenden Lymphgefässen gefolgt, wodurch die letzteren wie mit Epidermiszellen injicirt erschienen und auf dem Durchschnitt das von *Köster* [1]) abgebildete Zellennetz darstellen. Besonders augenfällig ist diese Anordnung da, wo der geschwürige Zerfall eingetreten ist, indem hier das Epithel und das neugebildete Granulationsgewebe, sich gegenseitig durchwachsend, ein engmaschiges Geflechte hervorgebracht haben. Die Hornschicht der Epidermis, welche sich bereits am unregelmässig zerklüfteten Geschwürsrande aufgelockert und z. T. abgespalten hat, verschwindet hier gänzlich, und auch das Stratum mucosum mit der erwähnten Körnerschicht bedeckt nur noch in zersprengten Partien den Geschwürsgrund. Letzteren bilden zu gleichen Teilen Epithel und Granulationsgewebe, das sich hier und dort zu Bindesubstanz umgewandelt hat. Während sich jedoch die vorgeschobenen Zellenzapfen unter der noch unversehrten Epidermis durch eine gewisse Kompaktheit auszeichnen, stellen die epithelförmigen Zellen des Geschwürsbodens schlanke, mehr minder cylindrische Stränge dar, und die sich hieraus ergebende innige Durchwachsung und Verschlingung des bindegewebigen Stratums und des Epithels erscheint fast als das Ergebnis eines heftigen Kampfes, den jene beiden Gewebsarten mit einander bestanden haben. Die zahlreichen Lücken zwischen den Zellenbalken sind wohl auf eine Gewebsschrumpfung zurückzuführen, welche die lange in Spiritus aufbewahrte Geschwulst erlitten hat. Auffallend ist es, dass wo immer eine Verästelung der

[1]) Die Entwicklung der Carcinome und Sarkome. Abt. I, Würzburg 1869.

epithelialen Zellzapfen stattfindet, diese mit wenigen Ausnahmen stets nach der Tiefe gerichtet ist, während die kompakteren Stämme mehr nach der Oberfläche zu liegen. Es spricht diese Form der Verbreitung wohl mehr für eine Entwicklung aus oberflächlichen Gewebspartien als für eine Abstammung aus der Tiefe. Den tiefsten Teil des Geschwürsbodens nimmt ein derbes Narbengewebe ein, das am Rande in das Corium und Unterhautbindegewebe übergeht.

Die drüsigen Gebilde der Haut sind abgesehen von den Follikeln, deren äussere Wurzelscheide (Fortsetzung des Rete Malpighii) verdickt erscheint, in der Nähe des Geschwürs atrophiert; ebenso die dem musculus frontalis angehörenden Bündel, welche sich z. T. wie dünne bindegewebige Faserzüge ausnehmen. Dieser Gewebsschwund ist offenbar als eine Druckatrophie aufzufassen, welche durch die Narbenkontraktur der Granulationen bewirkt wurde.

Die Gefässe, die, soweit ich beobachten konnte, nie in die Epithelmassen eindringen, haben normale Beschaffenheit, weisen wenigstens nirgends die beim flachen Epithelialkrebs der Haut von *Thiersch* [1]) vielfach beobachtete Verdickung der Muskelschicht auf. Auch dürfte ihre Zahl im Verhältnis zur normalen kaum als vermehrt anzusehen sein.

Was die feinere histologische Struktur betrifft, so stimmen die Elemente der in das bindegewebige Stroma eingesenkten Zellenkonglomerate in Form, Anordnung und Färbungsvermögen mit denen des Rete Malpighii überein. Sie sind durchgehends grösser als die Bindegewebszellen, haben einen umfangreicheren blasigen Kern und viel stärker und dunkler gekörntes Proto-

[1]) *Thiersch,* Der Epithelialkrebs, namentlich der Haut. 1865.

plasma. Sie stehen nirgends mit einander in Verbindung, sondern platten sich, wo sie dichter zusammenliegen, an einander ab; niemals aber verschmelzen sie miteinander oder liefern eine gerüstbildende Zwischensubstanz. Dagegen sind zwischen den Zellen deutlich schmale, beim Hautepithel als Kittleisten bekannte Zellbrücken bemerkbar. Die dem Bindegewebe aufsitzenden Zellen haben eine kurz cylindrische Form und drängen sich dichter zusammen; hierdurch prägt sich, wie schon erwähnt, die Grenze gegen das Bindegewebe mit seinen weit spärlicheren zelligen Elementen scharf aus. Uebergangsformen zwischen bindegewebigen und epithelialen Zellen, wie sie *Rindfleisch*[1]) abgebildet hat, waren nirgends wahrzunehmen.

Wenn wir nun die aus unserer Untersuchung erhellende vollständige Uebereinstimmung der in der Tiefe gelagerten Zellenmassen mit den Epidermoidalgebilden der Thatsache entgegenhalten, dass die augenscheinlich jüngsten Formationen stets als direkte Fortsetzung des präformierten Epithels auftreten, so liegt nichts näher, als dass man letzteres als das Muttergewebe jener Zelleneinsenkungen ansieht. Ebenso unwahrscheinlich wie ihre Abstammung aus dem Bindegewebe ist ihr Ursprung aus dem Lymphendothel, wie ihn *Köster*[2]) annimmt. Dagegen spricht vor allem der Umstand, dass sich nirgends die erwähnten, einem mit Epithelzellen injicierten Lymphgefässsystem vergleichbaren Netze finden, wo nicht zugleich eine Verdickung der Epitheldecke stattgefunden hat, während an den Randpartieen, also an den Stellen der präsumptiv jüngsten Entwicklung, die Epithelwucherung vielfach als alleinige Ver-

[1]) Lehrbuch d. pathol. Gewebelehre, 1878, Fig. 116.

[2]) l. c.

änderung anzutreffen ist. Uebrigens liess mein Präparat, das lange in Spiritus gelegen hatte, keine Silberbehandlung mehr zu, so dass ich auf die Untersuchung, wie sich das Lymphgefässendothel der augenscheinlichen Epithelwucherung gegenüber verhält, Verzicht leisten musste.

Somit dürfen wir die vorliegende Geschwulst als ein Carcinom im Sinne *Waldeyer*'s ansehen, indem sie sich als eine atypische, anfänglich wenigstens vorzugsweise epitheliale Neubildung, welche zu Zerfall neigt, darstellt. Da ferner unser Epithelkrebs seinen Ausgang in den interpapillären Zapfen des Rete Malpighii genommen hat und unter dem Bilde der von *Thiersch* unterschiedenen flachen Form aufgetreten ist, so müssen wir die anatomische Diagnose unseres ulcus rodens auf ulceriertes flaches Hautcarcinom stellen.

Dass dieses als „Cancroid" vielfach vom Carcinombegriff ausgenommene Epitheliom jenem unterzuordnen, nicht ihm gegenüberzustellen ist, brauche ich nicht hervorzuheben. Denn wenn Unterscheidungsmerkmale wie die geschwänzten Körperchen *Valentin*'s oder die spezifischen Krebszellen *Lebert*'s und *Hannover*'s[1]) längst als unhaltbar aufgegeben sind, so dürfte auch die blos durch den bös- oder gutartigen Verlauf bestimmte Differentialdiagnose zwischen Carcinom und einer anderen epithelialen Geschwulst gleichen Baues sich kaum noch mit unserer heutigen Auffassung krankhafter Prozesse vertragen. Oder haben wir ein Recht, die von *Griesinger* als Typhus levissimus erkannte und beschriebene, früher gern als gastrisches Fieber bezeichnete Typhusform oder den Typhus ambulatorius, den der Kliniker oft erst kurz vor dem pathologischen Anatomen als solchen erkennen kann, aus

[1]) *Thiersch*, l. c. p. 9 u. f.

der Reihe der Typhoide zu streichen? Ueberdies hat man zahlreiche Uebergänge von lange bestehenden flachen Hautcarcinomen in die bösartige tiefgreifende Form beobachtet.

Es sind deshalb auch die atypischen, d. h. mit Verwischung des normalen Gewebstypus einhergehenden Epithelwucherungen, die Epithelnetze und Zwiebelkörper, welche *Busch*[1]), *Rindfleisch*[2]), *Friedländer*[3]) u. a. an Fistelgängen, lupösen und leprösen Ulcerationen, bei Elephantiasis, in grösseren Hautwarzen, in der hyperämischen Nachbarschaft von Narben, in der phthisischen Lunge oder der cirrhotischen Leber etc. nachgewiesen haben, nicht etwa als ein Gegenbeweis gegen die Richtigkeit der *Waldeyer*'schen Definition des Carcinoms anzusehen, wie *Friedländer* folgern zu müssen glaubt, sondern sie scheinen mir gerade einer der besten Belege für den nicht spezifischen Charakter des Carcinoms zu sein, wie ihn meines Wissens zuerst *Thiersch* in seinem klassischen Werke über den Epithelialkrebs hingestellt hat. Die erwähnten atypischen Epithelneubildungen würden sich hiernach nicht principiell, sondern nur graduell von dem Carcinom, insbesondere dem bösartigen unterscheiden, und es wäre in letzterem nur die Steigerung desselben Prozesses zu erkennen, der auch jenen Wucherungen zu Grunde liegt.

Wenn wir nun die Bedingungen, unter denen eine atypische Epithelsprossung zu stande kommt, näher betrachten, so leuchtet sofort ein, dass zu der verstärkten Proliferation des Epithels noch ein zweiter Faktor hinzutreten muss, um jenem das Eindringen in das Binde-

---

[1]) Verhandl. d. ersten deutschen Chirurgenkongresses, 1872.

[2]) l. c.

[3]) Ueber Epithelwucherung und Krebs. Strassburg 1877.

gewebe zu ermöglichen. Denn solange dieses seine normale Widerstandsfähigkeit besitzt, kommt es unter dem Einfluss eines äusseren Reizes höchstens zur Bildung einer Schwiele, eines Leichdorns oder einer Papillargeschwulst, bei denen allen es sich nur um eine ächte Hypertrophie mit vollkommener Wahrung des histologischen Typus handelt. Erst wenn das Bindegewebe durch irgend welche Ursachen, seien es entzündliche Vorgänge oder im höheren Lebensalter *(Thiersch)* von einer z. T. noch nicht näher definierbaren Schwäche befallen wird, vermag das zum Wuchern gebrachte Epithel die bisher eingehaltene Schranke zu durchbrechen, und es durchwächst, resp. verdrängt das benachbarte Gewebe. Bei den entzündlichen Prozessen, wie dem Lupus, der Lepra etc. ist es zweifellos die Auflockerung des straffen Bindegewebes durch Infiltration und die Neubildung von junger, weicher Bindesubstanz, welche ein Eindringen des Epithels gestattet und so der Wucherung desselben das atypische Gepräge aufdrückt.

Sehr überzeugend sind in dieser Beziehung die Untersuchungen, welche Dr. *Blauvelt* im pathologischen Institut zu Strassburg angestellt hat. Er wies nämlich nach, dass auch in den hochgradigsten Fällen von Gallenstauung keine Wucherung des Gallenepithels Platz griff, solange sich nicht mit der Gallenstauung eine Entzündung um die Gallenwege herum komplicierte, die zur Bildung von Granulationsgewebe führte. *Charcot* und *Gombault* [1]) ist es sogar gelungen, durch Unterbindung des ductus choledochus bei Meerschweinchen einen der menschlichen Lebercirrhose ähnlichen Process hervorzurufen, bei welchem die interacinöse Wucherung von kleinzellig infiltriertem

[1]) Archive de physiol. norm. et pathol. 1876, Mai-Juin.

Bindegewebe begleitet war von einer Bildung netzförmig angeordneter epithelialer Gänge, die mit den Gallengängen zusammenhingen und allen Anscheins sich aus präformierten Gallencapillaren, die dilatiert und mit Epithel erfüllt waren, entwickelt hatten.

Dieselbe Bedeutung wie diese interstitielle Hepatitis hat offenbar die von *Waldeyer*[1]) sogenannte einleitende Bindegewebswucherung, welche er vielfach der Carcinomentwicklung vorausgehen sah. Sie bricht, indem sie das straffgefügte Bindegewebe mit weichem Keimgewebe erfüllt, gewissermassen den Widerstand, den der bindegewebige Untergrund dem Eindringen des Epithels normaliter entgegensetzt.

Im Gegensatz zu dieser Schwächung der Bindesubstanz, wie sie die Entzündung, möglicherweise auch die Senescenz *(Thiersch)* mit sich bringt, wird die epitheliale Zellenthätigkeit durch die entzündliche Hyperämie nur gesteigert. Und auch das höhere Lebensalter wird ein relativ ungeschwächtes Epithel vorfinden. Denn zufolge dem die ganze organische Welt beherrschenden Gesetze, dass mit der Anforderung auch die Arbeitsleistung wächst, wird die Epitheldecke dadurch, dass sie während des ganzen Lebens den mannigfachsten Insulten ausgesetzt ist, vor allen übrigen Geweben in hohem Masse befähigt, ihre Wachstumenergie zu bewahren, teilweise vielleicht sogar zu steigern. Somit hat es wohl keine Schwierigkeit, ein im Lebenskampf gewonnenes, dem höherem Lebenalter zukommendes Uebergewicht des Epithels über die übrigen „gealterten“ Gewebsarten anzunehmen, welches ihm ermöglicht, auf irgend einen Anstoss zu degenerieren und seinen Untergrund wuchernd zu durchwühlen. Im Laufe der Geschlechter wird sich hieraus für Epithel und Stroma eine

[1]) Virch. Arch. Bd. 41.

kongenitale Disposition zur Wachstumsdifferenz entwickelt haben, welche an einzelnen Stellen besonders stark ausgeprägt sein mag. Gestützt wird eine solche Annahme durch die Thatsache, dass verschiedene histologische Systeme eine verschiedene Lebensdauer besitzen, dass die Impulse, welche ihnen von der Zeugung her innewohnen, in Zeiträumen von verschiedener Länge ablaufen. *Thiersch* deutet in diesem Sinne die regressive Metamorphose der Thymusdrüse, den teilweisen Schwund des Wolff'schen Körpers, das Ende der Ovulation und Samenbildung, das Auftreten und Versiegen der Laktation u. a. m. Nimmt man aber an, dass eine kongenitale Disposition zu verstärktem Wachstum cirkumskripten Epithelpartieen innewohne, so macht die ätiologische Auffassung angeborner oder in den ersten Lebensjahren sich entwickelnder Carcinome weniger Schwierigkeit, denn vielleicht schon ein ganz geringer Anlass muss alsdann ein solches hervorrufen können. Hiernach liesse sich auch die *Cohnheim*'sche Theorie von den embryonalen Geschwulstkeimen, ohne ihr Gewalt anzuthun, mit der *Thiersch*'schen Ansicht über die Genese der Carcinome in Einklang bringen, und die Prädestiniertheit jener Keime zur Geschwulstbildung, welche ebenso räthselhaft ist als deren jahrelanges passives Verhalten, erklärte sich in ungezwungener Weise: Anpassung und Vererbung, die beiden in den letzten Jahrzehnten so vielgenannten organischen Principien teilten sich in einen freilich nicht für uns wünschenswerten Erfolg. Wie aber das ganze Leben hindurch nicht alle Stellen der Körperoberfläche in gleichem Masse von Gewaltthätigkeiten betroffen werden, so sind auch zur epithelialen Entartung, als welche wir die Carcinombildung aufzufassen haben, nicht alle Teile gleichmässig disponiert,

sondern es werden diejenigen bevorzugt sein, welche am meisten beleidigt und darum am meisten zur Reproduktion ihrer zelligen Bestandteile gereizt worden sind. Es bilden daher auch die Ostien einen Lieblingssitz für Carcinome, und es sind gerade die bösartigsten, welche mit Vorliebe an ihnen ihren Ausgang nehmen.

Wenn im Vorhergehenden davon die Rede war, dass das Epithel vielfachen Insulten ausgesetzt sei und dadurch zur gesteigerten Zellenthätigkeit angespornt werde, so gilt dies nicht nur für das Deckepithel, sondern auch die Drüsenepithelien können sich in hervorragender Weise, ja oft ausschliesslich an dieser Ueberproduktion beteiligen. Ja, dass von ihnen aus sich die verderblichsten Formen des Carcinoms entwickeln, darf umsoweniger verwundern, wenn man bedenkt, dass die beiden Faktoren, welche nach der vorgetragenen Ansicht zusammen die Entstehung eines Carcinoms bedingen, in der Drüse in erhöhtem Masse gegeben sind. Denn einerseits ist die Zellenvermehrung des Drüsenepithels eine weit stärkere als beim Oberflächenepithel, andererseits gelingt es ersterem, wenn es zum Wuchern gebracht wird, viel eher, sich in das benachbarte lockere Gewebe, wie es z. B. das subkutane und submuköse vorstellt, vorzuschieben als dem auf dem straffgefügten Corium, resp. dem mukösen Stroma sitzenden Deckepithel.

Der Veranlassungen nun, welche der, wie wir annahmen, im höheren Lebensalter bestehenden Neigung zur Carcinomatose zum Durchbruch verhelfen, giebt es zweifellos eine Menge, und es ist wohl die praktisch wichtigste Aufgabe, gerade diese letzten Ursachen der Carcinomentwicklung zu erforschen.

Ein derartiges Moment glaubt *Waldeyer*[1]) gefunden

[1]) Virch. Arch. Bd. 41, p. 520.

zu haben in der bereits erwähnten bindegewebigen Induration, wie sie vielfach, besonders in späteren Lebensjahren beobachtet worden ist und auf deren Ursachen wir noch zurückkommen werden. Kommt es nämlich durch Schrumpfung des umgebenden Bindegewebes zu einer Abschnürung drüsiger Bestandteile (Brustdrüse, Harnkanälchen, Talgdrüsen, Haarbälge), so können nachweislich verschiedene Folgezustände eintreten. Am häufigsten gehen die Zellen auf nekrobiotischem Wege mit nachfolgender Resorption zu Grunde; ein anderes Mal entwickeln sich cystische Körper aus den abgekapselten Epithelresten. Das eine erfolgt an diesem, das andere an jenem Orte mit besonderer Regelmässigkeit, ohne dass bis jetzt der Grund dieses verschiedenen Verhaltens anzugeben wäre. *Waldeyer* nimmt nun noch eine dritte Möglichkeit an, dass nämlich unter Umständen die eingeschlossenen, in ihrem normalen Wachstum und ihrer Funktion gestörten Epithelreste in anomaler Weise auswachsen und sich zu allerlei neoplastischen, namentlich aber carcinomatösen, regellos formierten Tumoren ausbilden können. Er betont jedoch, dass diese Umbildungen auch nicht an allen Orten stattfinden möchten, sondern namentlich da, wo den epithelialen Elementen eine besondere Reproduktionskraft innewohne, wie das erfahrungsgemäss beim Magen, dem Uterus und der Brustdrüse, sowie bei den Talgdrüsen und den Haarbälgen der Fall ist.

Diese Hypothese *Waldeyer*'s verdient die vollste Beachtung, zumal da sie durch die vorhin erwähnte experimentelle Erzeugung atypischer Epithelwucherungen trefflich gestützt wird. Ueberdies sehen wir auch das mitwirkende Moment, welches nach den oben erwähnten Untersuchungen *Blauvelt*'s notwendiger Weise zu der

Sekretstauung hinzukommen muss, um jene Neubildung anzuregen, den entzündlichen Prozess an den genannten Organen mit besonderer Vorliebe auftreten und so gleichzeitig die Möglichkeit einer Abschnürung drüsiger Teile herbeiführen. So dürfte sich kaum ein Organ mit gleich weicher Oberfläche finden, welches so häufig von chemischen und mechanischen Läsionen betroffen wird als der Magen. Desgleichen wird die, sich oft bis zur Entzündung steigernde Reizung, welche die weibliche Brustdrüse und vollends der Uterushals während der Schwangerschaft und im Anschluss an dieselbe erfahren, sehr leicht eine narbige Abschnürung von Drüsenläppchen bewirken können.

In vollem Einklange mit diesen theoretischen Schlussfolgerungen stehen übrigens die statistischen Ergebnisse, wie sie u. a. *Virchow*[1]) anführt.

So sind nach der *Tanchon*'schen Mortalitätstabelle bei 9118 an bösartigen oder krebsartigen Geschwülsten gestorbenen Personen 2996 Fälle, d. h. 32,9%, von Uterusgeschwülsten zu verzeichnen. Am zweithäufigsten, d. h. 2303 mal (25,3%) war der Magen befallen. Erst an dritter Stelle kommt die Milchdrüse mit 12,6% etc. Die Krebse des Digestionstraktus stellen allein 36% und mit denen der Leber (meist sekundär, vom Magen oder Mastdarm fortgepflanzt), des Uterus und der Brust über 80% der Gesamtzahl der tötlichen Fälle dar.

Die weit gewissenhaftere Zusammenstellung *Marc d'Espine*'s weist unter 889 Todesfällen durch Krebs allein 399, d. h. 45% Magenaffektionen auf. 139 mal oder in 15,6% der Fälle war der Uterus erkrankt, die Leber und andere Organe 93 mal (10,5%), die Milchdrüse 76 mal (8,5%). Die genannten Organe, inklusiv

[1]) Die krankh. Geschw. Bd. I, 5. Vorles.

dem 55 mal (6,2%) befallenen Dünn- und Dickdarm repräsentieren etwa 75%.

Virchow selbst gibt in seiner Mortalitätsstatistik der Stadt Würzburg für die Jahre 1852—55 folgende Häufigkeitsskala der durch bösartige Geschwülste verursachten Todesfälle an.

Magen	34,9%
Uterus, Scheide etc. . . .	18,5 „
Dick- und Mastdarm . . .	8,1 „
Leber u. a.	7,5 „
Gesicht und Lippen . . .	4,9 „
Milchdrüse	4,3 „
In Summa	78,2%

Hierbei machten die bösartigen Erkrankungen des abdominellen Abschnittes des Digestionstraktus etwas über die Hälfte (50,5%), die der weiblichen Genitalien ohne die Eierstöcke beinahe ein Viertel (22,8%) der Gesamtzahl aus.

Wie sehr übrigens die Entstehung des Carcinoms am Uterushals durch den Geschlechtsgenuss begünstigt wird, veranschaulichen am besten die statistischen Angaben, welche *Schröder* in seinem Handbuche der Krankheiten der weiblichen Geschlechtsorgane zusammenstellt. So hatten nach *Hofmeier* unter 812 Kranken nur 39 = 4,8% nicht geboren, und es kamen auf jede Kranke, die geboren hatte, durchschnittlich 5,02 Geburten, wie man überhaupt gewöhnlich eine bedeutende Anzahl überstandener Geburten bei Carcinomkranken findet.

Funk fand unter 925 Kranken nicht mehr als 69 sterile.

Sehr deutlich geht der Einfluss des regelmässigen Geschlechtsgenusses aus der vergleichenden Statistik von

Glatter hervor. Nach derselben waren unter 1000 Wiener Frauen über 20 Jahre

ledig	verheir.	verwittwet
459	.408	133;

unter 1000 in Wien an Uteruskrebs verstorbenen Frauen

ledig	verheir.	verwittwet
229	503	268

Für die Haut ist es im Allgemeinen schwieriger, die Reize ausfindig zu machen, welche zu einer carcinomatösen Degeneration Veranlassung geben, da sie tagtäglich von Insulten der verschiedensten Art heimgesucht wird. Immerhin bringen die wenigen bisher hierüber veröffentlichten Daten einiges Licht in diese Frage.

So sassen von den 78 Carcinomen des Gesichtes, welche *Thiersch* a. a. O. zusammenstellt, allein 48 an der so vielfach gemisshandelten Unterlippe und sie gehörten ausschliesslich der tiefgreifenden Form an, während die 30 übrigen Fälle meist der flachen Form beizuzählen waren.

Bekannt ist auch das nicht seltene Auftreten von Carcinomen in alten Warzen. Mögen hier nun mutwillige Zerrungen oder verfehlte therapeutische Versuche oder endlich die exponierte Lage zu öfteren Verletzungen Anlass geben, kurz nie wird die Reaktion ausbleiben in Gestalt von lebhafterer Proliferation des Epithels, von entzündlicher Infiltration, resp. Granulationsbildung seitens des Stromas. Wiederholte Traumen können diese Reizungsphänomene schliesslich so steigern, dass eine Grenzverrückung zwischen beiden Gewebsarten Platz greift, was gleichbedeutend ist mit dem Beginn einer carcinomatösen Degeneration.

Betreffs der Carcinome der Brustwarzengegend haben in neuerer Zeit französische Chirurgen, in Deutschland

Trendelenburg gezeigt, dass nicht selten ein langjähriges Ekzem den Boden für die epitheliale Geschwulst bereitet habe. Ebenso geht der Carcinomentwicklung an der Zunge häufig der als Psoriasis linguae bekannte entzündliche Prozess voraus. Da letzterer fast nur bei Männern, besonders bei starken Rauchern beobachtet worden ist, der Zungenkrebs selbst aber 7 mal mehr Männer als Frauen befällt, so ist es nicht unwahrscheinlich, dass die Tabaksbeize ein wichtiges ätiologisches Moment bei beiden Erkrankungen abgibt.

Am unzweifelhaftesten festgestellt ist das schädliche Agens, das den sogenannten Schornsteinfegerkrebs der Engländer hervorruft. Durch die stetige Einwirkung des Russes auf die Haut der Kaminfeger kommt es hier zuerst zu der Bildung warziger Wucherungen, die lange bestehen können, dann aber, nachdem ein stärkerer Reizungszustand längere Zeit vorgehalten hat, der Sitz von Carcinomen werden. Anfänglich nur von einem lokalzerstörenden Charakter, reihen sich späterhin dieselben den bösartigsten Formen des Epithelkrebses an. Während jedoch von dem Schornsteinfegerkrebs kein Körperteil verschont wird, in der grossen Mehrzahl freilich der Hodensack erkrankt, entwickelt sich der mit jenem klinisch und anatomisch übereinstimmende sogenannte Teer- und Paraffinkrebs ausschliesslich in letzterem Organe. Bei dieser Geschwulstform, welche in Braunkohlenteer- und Paraffinfabriken beschäftigte Arbeiter befällt, wird ebenso wie bei der vorherigen die in hohem Masse zu Quetschungen tendierende Lage des Skrotum die Prädisposition desselben schaffen. Bemerkenswert ist dabei, dass bei beiden Geschwulstarten stets eine mangelhafte Reinlichkeit der erkrankten Individuen nachgewiesen werden konnte.

Es erübrigt noch, den Unterschied des flachen und tiefgreifenden Epithelkrebses und deren verschiedene Bedeutung für den Organismus zu charakterisieren.

Bekanntlich zeichnet sich der flache Hautkrebs durch eine grosse Langsamkeit seines Verlaufes aus, welcher sich über viele Jahre hinaus erstrecken kann. Dabei dringt er nur sehr wenig in die Tiefe und metastasiert gar nicht oder erst sehr spät. Alle diese Eigentümlichkeit sind wohl darauf zurückzuführen, dass die Vermehrungsfähigkeit der Epithelien bei der flachen Form des Hautcarcinoms im Verhältnis zur tiefgreifenden Form nur eine beschränkte ist. Zu dieser Annahme berechtigt die Thatsache, dass der flache Hautkrebs durchschnittlich ältere Personen befällt als der tiefgreifende.[1]) Je später aber die epitheliale Degeneration eintritt, desto weniger günstige Ernährungsverhältnisse findet sie vor, indem mit zunehmendem Alter die Cirkulation schwächer wird und eine ausgedehnte Atheromatose der Arterien meist Platz greift. Hierdurch wird die Entstehung einer hervorragenden Geschwulst hintangehalten, zumal da die mangelhafte Blutzufuhr schon früh einen nekrotischen Zerfall der neugebildeten Zellenmassen mit sich führt. Bei der langsamen Ausbreitung der epithelialen Wucherung findet aber das z. T. wenigstens durch eine Art reaktiver Entzündung entstandene junge Bindegewebe Zeit, sich zu verdichten, und es kommen jene derben narbigen Stränge zu stande, wie ich sie überall im Untergrunde meines Präparates habe wahrnehmen können. Auf diese Weise gewinnen einmal die anstossenden Teile einen Schutz gegen die vordringenden Epithelsprossen, und dann wird auch der Uebertragung corpuskulärer Elemente nach entfernten Organen, worauf

[1]) *Thiersch*, l. c. p. 261.

nach den neuesten Forschungen die Metastasierung der Geschwülste zu beruhen scheint, dadurch ein wirksamer Damm vorgebaut.

Weit günstigere Wachstumsbedingungen besitzt dahingegen ein Carcinom, welches jüngere Personen befällt. Dem durch die reiche Blutzufuhr stark proliferierenden Epithel bietet das auf den stärkeren Reiz sich in Masse entwickelnde lockere Granulationsgewebe mit seinen zahlreichen Gefässen den trefflichsten Boden zur raschen Ausbreitung sowohl in die unmittelbare Nachbarschaft als auch in entferntere Gebiete, wo dann die epithelialen Keime kraft ihrer grösseren Entwicklungsfähigkeit und der besseren Ernährung eher die Bildung von sekundären Knoten veranlassen als die gleichen etwa übertragenen Elemente des flachen Carcinoms.

Wenn es hiernach scheinen möchte, als ob das höhere Lebensalter mit seinem ausgesprochenen Hange zur Carcinomatose in seinem letzten Stadium die bösartigen Formen des Hautkrebses mehr und mehr ausschlösse, so spricht auch hierfür die Beobachtung, dass relativ weit mehr Frauen vom flachen Hautcarcinom befallen werden als von der tiefgreifenden Form. Während unter den 48 von *Thiersch*[1]) angeführten Fällen von tiefgreifendem Unterlippenkrebs nur 2 bei Weibern vorkamen, verteilen sich die übrigen 30 Gesichtscarcinome so, dass von der flachen Form 14 Frauen, hingegen nur 8 Männer befallen waren. Die mehr einen Uebergang zur tiefgreifenden Form darbietenden 8 Gesichtskrebse betrafen hinwiederum 6 mal männliche Patienten.

Eine natürliche Erklärung dieser Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes liegt wohl darin, dass die Senescenz des Weibes früher eintritt als die des Mannes und

[1]) l. c.

somit bei jenem die für die Entstehung eines tiefgreifenden Hautkrebses notwendigen Bedingungen früher erlöschen. Unter dieser Voraussetzung steigert sich auch das für den flachen Gesichtskrebs gewonnene durchschnittliche höhere Lebensalter offenbar noch mehr.

Wenn man nun bedenkt, dass vielleicht die gleichen lokalen Reize bei dem einen Individuum ein bösartiges Carcinom, bei einem anderen eine gutartige Form hervorrufen, so möchte man mit *Waldeyer*[1]) wohl in vielen Fällen „die Idee aufgeben, nach der anatomischen Untersuchung allein die Bösartigkeit oder Gutartigkeit eines Tumors prognosticieren zu können: die Malignität einer Geschwulst hängt eben nicht allein von ihrem anatomischen Baue, sondern von sehr vielen Bedingungen ab, die zum Teil in allgemeinen Verhältnissen des Patienten liegen. Derselbe Tumor nach anatomischer Classifikation, der bei dem einen durchaus gutartig bleibt, kann bei dem anderen in der malignesten Weise verlaufen.“ Immerhin müssen die atypischen Epithelwucherungen, wo man sie auch finden mag, stets zur Vorsicht mahnen. Denn dass dieselben nur als die Vorläufer oder bereits als die ersten Anfänge einer carcinomatösen Degeneration anzusehen sind, scheint mir aus den Fällen hervorzugehen, bei welchen *Friedländer* jene Wucherungen besonders häufig gefunden hat, wie z. B. bei dem Lupus. Hier bereitet die lupöse Entzündung den Boden, auf welchen sich später vielleicht eine carcinomatöse Entartung entwickelt, ebenso wie ein aus einem lange bestehenden runden Magengeschwür hervorgehendes Carcinom nicht zu den Seltenheiten gehört. Es kann daher auch nicht auffallen, dass es Fälle gibt, in denen, wie

---

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 41 p. 503.

Waldeyer[1]) bemerkt, die klinische Differentialdiagnose zwischen Lupus und Carcinom gerade so schwierig ist wie die anatomische: es bilden eben jene vom Kliniker mit Vorliebe als ulcus rodens bezeichneten Formen einen Uebergang zwischen beiden. Ebenso möchte ich den von *Friedländer* an einem Fistelgange gefundenen atypischen Epithelsprossen einen von *Cornil*[2]) mitgeteilten Fall von Knochenkrebs entgegenhalten, wo seit 30 Jahren am Arm ein Fistelgang bestand, der mit Epithel ausgekleidet war und bis zum Knochen führte, und wo dann später von der Stelle aus die Entwicklung eines Knochencarcinoms vor sich ging, einen Fall, welcher gleichzeitig interessanten Aufschluss gibt über die Entstehung eines primären Carcinoms in einem normaliter kein Epithel führenden Organe. Hier würde es vielleicht der fortwährend die Epithelauskleidung des Fistelganges bespülende Eiter sein, welcher bei gleichzeitig bestehender entzündlicher Infiltration des Bindegewebes eine schliesslich überhand nehmende Produktion von Epithel hervorrief. Wie aber *O. Weber*[3]) hervorhebt und wie es auch mit der Thierschschen Theorie im Einklang steht, gehören gerade schwache, aber stetig einwirkende Reize dazu, um die epitheliale Keimfähigkeit allmählich zu steigern, und ein einmaliges heftigeres Trauma kann zwar eine vorbereitete Carcinomatose zum Ausbruch bringen, nicht aber eine solche allein erzeugen.

Sollte es mir hiernach geglückt sein, für den irritativen Ursprung des Carcinoms, welchen

---

[1]) l. c., *Rindfleisch* l. c. § 295.

[2]) Robin's Journal 1866, p. 277.

[3]) Pitha-Billroth's Handb. d. Chirurgie, 1865, I. Bd., 1. Abt. § 273.

Virchow überhaupt allen Geschwülsten zu Grunde legt, einige Beweise zu erbringen, so wäre hierdurch gleichzeitig der Punkt gekennzeichnet, an welchem die praktische Medizin ansetzen könnte. Denn ebenso gut als man gelernt hat, durch eine reinliche Pflege der Haut den oben erwähnten Teer- und Paraffinkrebs zu verhüten, wird auch durch das Bekanntwerden der physicalisch-chemischen Schädlichkeiten, welche bei der Entstehung sonstiger Carcinome mitgewirkt haben und auf welche man bei der Aufnahme der Anamnese stets sein ganz besonderes Augenmerk richten sollte, dem prophylaktischen Teil unserer Therapie ein neues Feld eröffnet werden.